

Lėtinės dilgėlinės diagnostikos ir gydymo principai

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: dilgėlinė, angioedema, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Dilgėline, kuriai būdingas bėrimas pūklėmis ir/ar angioedemos klinikiniai požymiai, bent kartą gyvenime gali susirgti 10–20 proc. žmonių. Dilgėlinės išsivystymo priežastys yra labai įvairios, todėl dažnai lieka neišaiškintos. Pagrindinis patogenezės mechanizmas yra putliųjų ląstelių degranuliacija ir mediatorių išsiskyrimas. Dilgėlinė klasifikuojama pagal trukmę ir ją sukėlusią priežastį. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šios ligos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

Dilgėlinė yra liga, kuriai būdingas bėrimas pūklėmis ir (ar) angioedema [1, 2]. Dažnai ši liga siejama su alergija, tačiau pūklės ir angioedema dažnai būna vienas iš autoimuninės ligos ar įgimto komplemento sistemos nepakankamumo simptomų [1]. Remiantis Pasaulio alergijos organizacijos (angl. *World Allergy Organisation* (WAO)) duomenimis, lėtinės dilgėlinės paplitimas svyruoja nuo 0,05–2 proc. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) iki 20 proc. Tailande [3]. 2012 m. duomenimis, maždaug 10–20 proc. žmonių gyvenime bent kartą gali patirti ūmios dilgėlinės epizodą, o 0,1 proc. išsivysto lėtinė spontanišė dilgėlinė [4]. Ispanijoje atlikto tyrimo duomenimis, dilgėlinės simptomai per 12 mėn. pasireiškė 0,8 proc. žmonių, o lėtinė dilgėlinė – 0,6 proc. [5]. Šia liga dažniau sergo 35–60 m. amžiaus moterys.

Autoimuninės ligos stebimos tarp 40–45 proc. pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline [4]. Angioedema būna 40–50 proc. lėtinės spontatinės dilgėlinės atveju. 10 proc. pacientų patiria tik angioedemos simptomus, o 40 proc. – tik bėrimus pūklėmis [4].

Dilgėlinės priežasčių nustatymas ir gydymas yra sudėtingas ir ilgalaikis procesas. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti šios ligos išsivystymo, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

DILGĖLINĖS PRIEŽASTYS, IŠSIVYSTYMO MECHANIZMAI IR KLASIFIKACIJA

Dilgėlinę gali sąlygoti įvairios priežastys: vaistai ir įvairios cheminės medžiagos (ypač nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), salicilatai, maisto priedai), kai kurie maisto produktai (riešutai, žuvis, jūros gėrybės), kontaktinės medžiagos, kosmetikos priemonės, fiziniai veiksniai (spaudimas, šiluma, šaltis, vanduo), įkvepiamieji

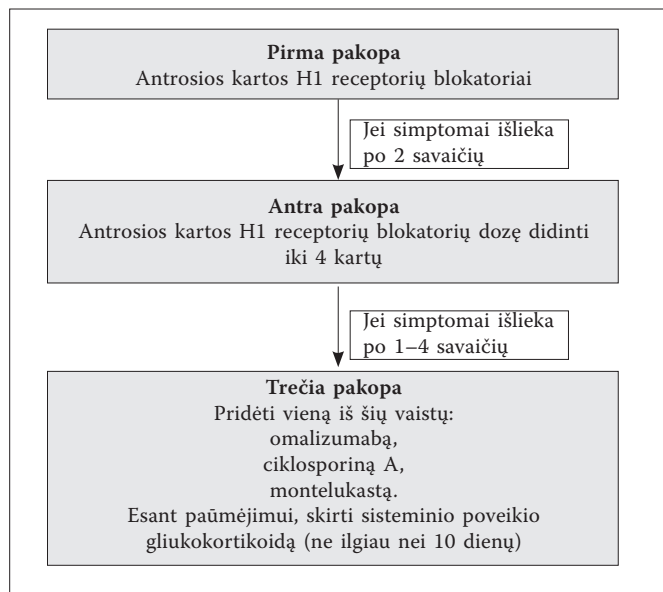
alergenai, infekcijos, grybeliai ir kiti parazitai, sisteminės ligos, endokrininė patologija ir kiti veiksniai, kurie nėra tiksliai žinomi [1, 4].

Dilgėlinės simptomai atsiranda dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos veikiant vienam iš minėtų veiksnių. Degranuliuojant putliosios ląstelės išsiskiria daug mediatorių – histaminas, trombocitus aktyvuojantis faktorius, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai ir kiti [1]. Šie mediatoriai aktyvuoja sensorinius nervus, skatina vazodilataciją, plazmos ekstravazaciją, uždegimo ląstelių kaupimąsi odoje [2]. Dėl šių priežasčių atsiranda angioedema ir bėrimas pūklėmis.

Putliųjų ląstelių degranuliaciją gali sukelti tiek imuniniai, tiek neimuniniai veiksniai. Autoimuninės dilgėlinės metu susiformuoja imunoglobulinų (Ig) G klasės autoantikūnai prieš IgE ar putliųjų ląstelių paviršiaus IgE receptorių [1, 4]. Sergant imunine dilgėline organizme gaminami IgE, kurie dalyvauja putliųjų ląstelių degranuliacijos procese [1, 4]. Esant neimūninei dilgėlinei įvairūs veiksniai (maisto priedai, vaistai, fiziniai veiksniai) patys geba aktyvuoti putliąsias ląsteles, neskatindami antikūnų gamybos [1].

Jei dilgėlinės simptomai spontaniškai kartojasi trumpiau nei 6 savaites, ji vadinama ūmine dilgėline, o jei simptomai trunka 6 savaites ar ilgiau – lėtine dilgėline [1]. Lėtinė dilgėlinė dar skiriama į lėtinę spontanišę (kai simptomai spontaniškai kartojasi ilgiau nei 6 sav.) ir indukuotą dilgėlinę (kai simptomus sukelia šaltis, spaudimas, saulė, šiluma, vibracija, kontaktas, dermografizmas, vanduo ar fizinis krūvis) [1, 2].

Jei pacientui kartojasi angioedemos epizodai ir nustatomas C1 esterazės inhibitoriaus trūkumas, ši liga priskiriama įgimtiems imunodeficitams, o ne lėtinei dilgėlinei, kadangi jos išsivystymo mechanizmas yra skirtingas [1, 2, 6, 7].



Pav. Dilgėlinės gydymo pakopos [1, 2]

DILGĖLINĖS DIAGNOSTIKA

Dilgėlinė diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais – bėrimu pūkslėmis, kuriam būdingas centre esantis įvairaus dydžio paburkimas su aplink juosiančia eritema, išnykimas per 1–24 val. ir niežėjimas, bei angioedema [1, 2]. Angioedemai būdingas gilesnių odos sluoksnių ir poodžio paburkimas, išnykstantis per 72 val., neretai paburksta ir gleivinės [1, 2].

Dažnai, ypač esant ūminei dilgėlinei, pacientai atvyksta alergologo-klinikinio imunologo konsultacijai jau neturėdami klinikinį požymį. Apžiūrint pacientą patologijos nenustatoma, todėl šiuo atveju ypač svarbi detali anamnezė, tikslus bėrimo apibūdinimas, jo trukmė, ryšys su aplinkos veiksniais. Taip pat svarbu išsiaiškinti gretutines paciento ligas, vartojamus vaistus. Diagnozavus dilgėlinę reikia stengtis išsiaiškinti šią ligą sukėlusią priežastį.

Dažniausiai ūminės dilgėlinės priežastis galima nusaikyti išsiaiškinus paciento anamnezę. Vaikams ūminę dilgėlinę dažniausiai sukelia viršutinės kvėpavimo takų ir kitos virusinės infekcijos [4]. Tiek vaikams, tiek suaugusiesiems šią ligą gali išprovokuoti maistas ar vaistai (ypač antibiotikai ir NVNU) [4]. Jei dilgėlinė pasikartoję pirmą kartą gyvenime, detalus ištyrimas rekomenduojamas tik įtarus pirmojo tipo alerginę reakciją [1, 2, 4].

Pacientus, sergančius lėtine spontanine dilgėline, reikia ištirti plačiau [1, 2, 4]. Be tikslios anamnezės surinkimo, rekomenduojama ištirti periferinio kraujo vaizdą, uždegimo rodiklius (eritrocitų nusėdimo greitį (ENG) ir C reaktyvų baltymą (CRB)), pasiūlyti nutraukti vaistų, turinčių didžiausią riziką dilgėlinei atsirasti, vartojimą (pvz., NVNU) [1, 2]. Kartojantis simptomams, atliekami detalesni tyrimai pagal įtariamą priežastį – ištyrimas dėl infekcijos (pvz., *Helicobacter pylori*), pirmojo tipo alergijos, autoantikūnų, skydliaukės patologijos ir t. t. [1, 2].

Įtarus indukuotą dilgėlinę, atliekami provokaciniai spaudimo, šalčio, šilumos, UV spindulių, dermatografizmo, vibraciniai, vandens, fizinio krūvio, odos dūrio mėginiai

[1, 2]. Tyrimai pasirenkami pagal įtariamą priežastį, remiantis paciento anamneze. Įtariant šalčio dilgėlinę papildomai galima tirti periferinio kraujo vaizdą, ENG, CRB, krioglobulinus, taip pat paneigti kitas priežastis, ypač infekcijas [1, 2].

Dilgėlinės klasifikacija ir diagnostika vaikams ir suaugusiesiems nesiskiria.

DILGĖLINĖS GYDYMO REKOMENDACIJOS

Dilgėlinės gydymas pradedamas ją sukeliančių priežasčių šalinimu [1, 2]. Deja, dažnai tai sunku įgyvendinti, nes dilgėlinės priežastys lieka neaiškios. Jei įtariama, kad ligą sąlygojo vaistų vartojimas, rekomenduojama nutraukti tuos vaistus ir keisti juos kitos grupės medikamentais [1, 2]. Esant fizinių veiksnių sukeltai dilgėlinei svarbu pacientą išmokyti, kaip apsisaugoti, pvz., jei simptomus provokuoja šaltis, reikalinga tinkama apranga ir apsauga šaltu oru [1, 2]. Jei pacientui, kuris serga dilgėline, nustatoma infekcija, ją būtina gydyti, nes neretai infekcija gali sunkinti ligos eigą nebūtinai būdama vieninteliu veiksniumi, sąlygojančiu simptomus [1, 2]. Nustačius didelį autoantikūnų kiekį ir nesant veiksmingam medikamentiniam gydymui, rekomenduojama šalinti antikūnus taikant plazmaferezės procedūrą. Jei dilgėlinę sukelia IgE sąlygota alergija maistui, tą produktą būtina pašalinti iš mitybos [1, 2]. Dažnai pacientai sieja dilgėlinės simptomus su maistu, tačiau įsijautrinimas nėra nustatomas. Tai lemia maisto priedai ar kai kuriuose produktuose esančios medžiagos, kurios sukelia pseudoalergines reakcijas [1, 2].

Kitas dilgėlinės gydymo etapas yra medikamentinis gydymas. Kadangi ligos patogenezės mechanizmas yra pagrįstas putliųjų ląstelių degranuliacija ir biologiškai aktyvių medžiagų išsiskyrimu, gydymo tikslas yra slopinti šių mediatorių aktyvumą. Žinoma, kad degranuliuojant putliajai ląstelei daugiausia išsiskiria histamino, todėl pirmiausia ir skiriamas gydymas H1 receptorių blokatoriais [1, 2]. Rekomenduojama skirti antros kartos antihistamininius vaistus, kurie pasižymi ilgu poveikiu ir turi nedaug nepageidaujamų reakcijų, o svarbiausia mažai slopina arba visai neslopina, nes neturi poveikio centrinei nervų sistemai. Audinių infiltraciją uždegimo ląstelėmis mažina ir gliukokortikoidai, tačiau jie turi būti skiriami tik esant sunkiai, atspariai įprastiniam gydymui dilgėlinei ar sunkių paūmėjimų metu trumpais kursais [1, 2].

Medikamentinis gydymas yra skiriamas į tris pakopas (pav.). Jei paskyrus antihistamininius vaistus po 2 sav. simptomai išlieka, rekomenduojama šių vaistų dozę laipsniškai didinti iki 4 kartų [1, 2]. Jei po 1–4 savaičių gydymo I ir II pakopa ligos simptomai išlieka, reikia skirti III pakopos gydymą [1, 2]. Jai priklauso leukotrienų receptorių blokatorius montelukastas, ciklosporinas, kuris vidutiniškai slopina mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių ir bazofilų, tačiau dažnai sukelia nepageidaujamą poveikį, ir anti-IgE preparatas omalizumabas, kuris veiksmingas gydant antihistamininiams vaistams atsparią lėtine spontanine dilgėline [1, 2].

Neretai pacientams, gydomiems maksimaliomis antihistamininių vaistų dozėmis, kartojasi dilgėlinės simptomai.

Venesueloje atlikta restrospektyvi analizė apie šių pacientų klinikinius ir demografinius duomenis parodė, kad įprastiniam gydymui atspari lėtinė spontanišė dilgėlinė yra dažnesnė 20–59 m. moterims, patiriančioms vidutinio sunkumo dilgėlinės simptomus, kurioms bėrimas trunka mažiau nei 3 valandas, ir pūkslės dydis svyruoja 1–3 cm ribose [8]. Dažnai pacientai, sergantys atsparia gydymui dilgėline, taip pat serga astma, rinitu, rinosinusitu, skydliaukės ligomis ir hipertenzija [8].

Nustatyta, kad lėtinė gydymui atsparia dilgėline sergantiems pacientams nustatomas didesnis D dimerų kiekis [9, 10]. Italijoje atliktame tyrime iš 68 pacientų, sergančių lėtinė dilgėline, 14-ai stebėta padidėjusi D dimerų koncentracija ir sunkesnė ligos eiga [9]. 12-ai iš šių pacientų nebuvo efekto vartojant antihistamininius vaistus. Kitame tyrime nustatyta, kad D dimerų kiekis buvo didesnis pacientų, sergančių vidutinio sunkumo lėtinė spontanišė dilgėline, atsparia gydymui antihistamininiais vaistais [10]. Padidėjęs D dimerų kiekis neturėjo ryšio su autoimuninėmis skydliaukės ligomis, bet stebėta teigiama koreliacija su uždegimo rodikliais (CRB ir ENG) [10].

Naujausi moksliniai tyrimai parodė, kad omalizumabas yra efektyvus gydant lėtinę spontanišę antihistamininiams vaistams atsparią dilgėlinę, ir tuo remiantis šis vaistas yra įtrauktas į III pakopos gydymo schemą [2]. Mažos apimties tyrimai bei atskiri klinikiniai atvejai taip pat atskleidė teigiamą šio vaisto efektą gydant ir cholinerginę, šalčio, saulės, šilumos, spaudimo sukeltą dilgėlinę [2]. Klinikinių tyrimų duomenimis, lėtinės spontanišės dilgėlinės gydymui efektyvios yra 150 ir 300 mg omalizumabo dozės per mėnesį, dažniausiai nepriklausomai nuo bendrojo IgE kiekio serume [2]. 2016 m. mokslinėje literatūroje publikuoti apibendrintų trijų trečios fazės klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tirtas omalizumabo efektyvumas miego kokybei sergant lėtinė idiopatinė ir spontanišė dilgėline, rezultatai [11]. Paaiškėjo, kad pacientų, gydytų omalizumabu, miego kokybė reikšmingai pagerėjo, palyginti su placebo grupe, o nutraukus gydymą miego kokybė pablogėjo [11]. Miego kokybės pagerėjimas buvo susijęs su niežulio ir bėrimo pūkslėmis pokyčiais [11]. 2013 m. dilgėlinės diagnostikos ir gydymo gairės rekomenduoja papildomai skirti omalizumabą kartu su H1 receptorių blokatoriais kaip trečios eilės gydymą esant atspariai gydymui dilgėlinei (stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo) [11].

APIBENDRINIMAS

Dilgėlinė yra liga, apibūdinama bėrimu pūkslėmis ir/ar angioedema. Šios ligos priežasčių yra labai daug – autoimuninės ligos, alergija, vaistai, maisto priedai, infekcija, fizinių veiksnių poveikis bei kiti veiksniai, kurie dar nėra žinomi. Sergant šia liga svarbiausias vaidmuo tenka putliosiosms ląstelėms – veikiant imuniniams ir neimuniniams veiksniams šios ląstelės degranuliuoja, iš jų išsiskiria įvairūs mediatoriai, iš kurių reikšmingiausia vaidmenį atlieka histaminas, kurie ir lemia simptomų atsiradimą.

Dilgėlinė pagal trukmę skiriama į lėtinę ir ūminę. Ši liga diagnozuojama pagal tipiškus bėrimus odoje ir/ar angioedemos simptomus bei detalią anamnezę. Jei dilgėline yra ūminė, pasikartojo pirmą kartą, specialūs diagnostiniai

tyrimai nėra rekomenduojami (išskyrus tuos atvejus, kai įtariama pirmojo tipo alergija). Lėtinės dilgėlinės atveju tyrimai parenkami individualiai pagal įtariamą priežastį. Pradedant dilgėlinės gydymą, svarbu šalinti simptomus provokuojančius veiksnius. Medikamentinis dilgėlinės gydymas yra skiriamas į tris pakopas. Pagrindiniai vaistai yra antros kartos antihistamininiai preparatai, kurių dozė nesant teigiamo efekto po 2 savaičių gali būti laipsniškai didinama iki keturių kartų per parą pagal schemą. Jei gydymas yra neefektyvus, rekomenduojama pridėti vieną iš rezervinių vaistų – omalizumabą, ciklosporiną ar montelukastą. Sisteminiai gliukokortikoidai gali būti skiriami paūmėjimo metu trumpais kursais.

Dilgėlinės klasifikacija, diagnostika ir gydymas vaikams ir suaugusiesiems nesiskiria.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC URTICARIA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Key words: urticaria, angioedema, diagnosis, treatment.

Summary. Urticaria is defined by developments of wheals and/ or signs of angioedema. Symptoms of this disease can occur for 10–20 % of population at least once in their life. Causes of urticaria are very different. That is why they remain unclear frequently. The main pathogenic mechanism is degranulation of mast cells and release of mediators. Urticaria is classified according to its duration and cause. This article reviews recommendations of diagnosis and treatment of this disease.

LITERATŪRA

- Šitkauskienė B, Blažienė A, Bylaitė–Bučinskienė M, Chomičienė A, Staikūnienė J, Valiukevičienė S. Dilgėlinės rekomendacijos: klasifikacija, diagnostika ir gydymas. UAB „VDS Dizainas“: Kaunas, 2015.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier–Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez–Borges M, Schmid–Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–87.
- WAO. Urticaria and Angioedema: Global Overview. Available from URL: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/urticaria/urticariaglobal.php?mode=print.
- Sánchez–Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, Gower R, Kahn DA, Kaplan AP, Katelaris C, Maurer M, Park HS, Potter P, Saini S, Tassinari P, Tedeschi A, Ye YM, Zuberbier T; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125–47.
- Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FS, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;5:214–220.
- Craig T, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182–99.
- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
- Sánchez Borges M, Tassinari S, Flores A. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(4):279–86.
- Asero R1, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):384–9.
- Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):983–6.
- Giménez–Arnau AM, Spector S, Antonova E, Trzaskoma B, Rosén K, Omachi TA, Stull D, Balp MM, Murphy T. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:32.